

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 1 月 9 日 (09.01.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/002145 A1

(51) 国際特許分類: A61K 41/00, 31/409, 31/555,
49/00, 49/04, A61P 1/18, 3/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/06510

(22) 国際出願日: 2002 年 6 月 27 日 (27.06.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-194999 2001 年 6 月 27 日 (27.06.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8002 東京都中央区京橋2丁目4番16号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 會沢 勝夫

(AIZAWA, Katsuo) [JP/JP]; 〒160-0022 東京都新宿区新宿6-1-1 東京医科大学内 Tokyo (JP). 金澤 眞雄 (KANAZAWA, Masao) [JP/JP]; 〒160-0022 東京都新宿区新宿6-1-1 東京医科大学内 Tokyo (JP). 斎藤 圭司 (SAITO, Keiji) [JP/JP]; 〒210-0913 神奈川県川崎市幸区堀川町580 ソリッドスクエア西4F 明治製菓株式会社内 Kanagawa (JP). 今井 敏 (IMAI, Satoshi) [JP/JP]; 〒210-0913 神奈川県川崎市幸区堀川町580 ソリッドスクエア西4F 明治製菓株式会社内 Kanagawa (JP).

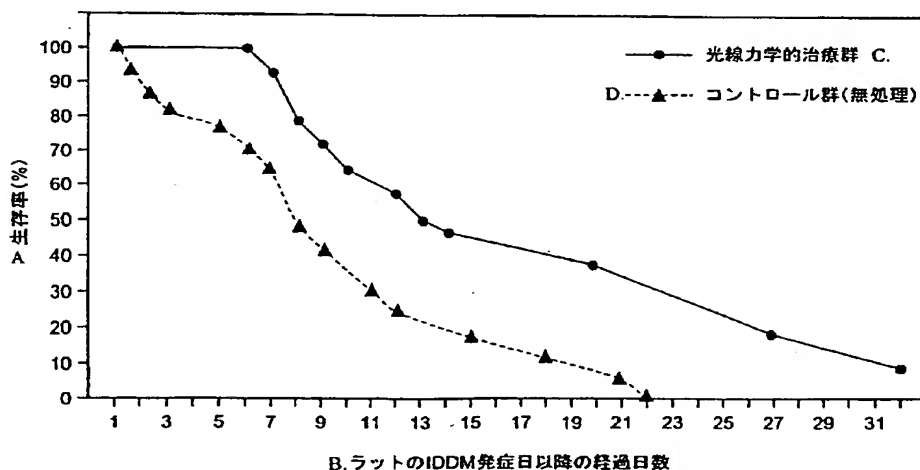
(74) 代理人: 八木田 茂, 外 (YAGITA, Shigeru et al.); 〒105-0003 東京都港区西新橋1丁目1番15号 物産ビル別館 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TN, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

[続葉有]

(54) Title: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS AND INSULITIS

(54) 発明の名称: インスリン依存性糖尿病と膵島炎の診断および治療



A...SURVIVAL RATIO (%)

B...TIME (DAYS) AFTER THE ONSET OF IDDM IN RATS

C...GROUP WITH PHOTODYNAMIC THERAPY

D...CONTROL (NON-TREATED) GROUP

(57) Abstract: Insulin-dependent diabetes mellitus and insulinitis can be photodynamically diagnosed or photodynamically treated by administering a fluorescent photosensitive substance which is specifically incorporated by macrophages infiltrating into an inflammation site of the islet of a patient with insulin-dependent diabetes mellitus due to insulinitis or an X ray-absorbing substance which is specifically incorporated by the macrophages

[続葉有]

WO 03/002145 A1



(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

as described above and absorbs X ray upon irradiation with X ray, then irradiating the part of the pancreas involving the macrophage infiltrating into the inflammation site due to insulinitis with excitation light or X-ray, and observing the fluorescence or X ray absorption occurring at the inflammation site; or allowing the photosensitive substance or the X ray-absorbing substance to injure or disrupt the macrophages under irradiation with light or X ray at a sufficiently strong irradiation dose. Diagnostic compositions or therapeutic compositions appropriate for the above-described diagnosis or treatment are provided.

(57) 要約:

インスリン依存性糖尿病患者で膵島炎により膵臓の膵島の炎症部位に浸潤したマクロファージにより特異的に取込まれる性質をもつ蛍光性の光感受性物質、もしくは上記の浸潤したマクロファージにより特異的に取込まれる性質をもち且つX線の照射時にX線を吸収する性質をもつX線吸収性物質を投与し、次いで励起光またはX線ビームで膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージを含む膵臓部分を照射し、該炎症部位に生じた蛍光またはX線吸収を観察することによって、若しくは、十分に強い照射量の光またはX線の照射下に、マクロファージに取込まれた光感受性物質またはX線吸収性物質がマクロファージを損傷または破壊させるようにすることによって、インスリン依存性糖尿病と膵島炎との光線力学的診断または光線力学的治療を行うことが可能である。このような診断と治療の目的に適した診断用組成物または治療用組成物が提供された。

明 細 書

インスリン依存性糖尿病と膵島炎の診断および治療

技術分野

本発明は、インスリン依存性糖尿病 (Insulin-dependent diabetes mellitus; 5 IDDM と略記される) と膵島炎 (pancreatic insulitis) を光線力学的診断法 (photodynamic diagnosis: PDD と略記される) によって診断する診断用組成物に関し、またインスリン依存性糖尿病と膵島炎を光線力学的治療法 (photodynamic therapy: PDT と略記される) によって治療する治療用組成物に関する。

10 さらに、本発明は、IDDM と膵島炎を、光線力学的診断法または光線力学的治療法によって、光感受性物質またはX線吸収性物質の投与により診断または治療する方法に関する。

さらにまた、本発明は、IDDM と膵島炎を光線力学的診断法または光線力学的治療法により診断または治療するための医薬の製造における、光感受性物質またはX線吸収性物質の使用をも包含する。

15

背景技術

糖尿病は、患者の体内でのインスリン作用の不足に原因する慢性高血糖を主な病症とする病気であり、また糖尿病に特徴的な種々の代謝異常を伴う病気である。糖尿病 (diabetes mellitus) は大別すると、インスリン依存性糖尿病とインスリン非依存性 (non-Insulin-dependent) 糖尿病とに分類される。IDDM は、臨床的には幼年期または青年期に最も多く発症し、年齢が 30 歳の前に診断される糖尿病である。IDDM は糖尿病全体の 10~15% の率で起る。IDDM では、高血糖の症状は突然に始まり、インスリンの投与による治療を行わないと、糖尿病性ケトアシドーシスの状態に進行する。

25 IDDM の臨床的な発症 (onset) は、膵臓に在るインスリンを分泌する膵島 (ランゲルハンス島) β 細胞が自己免疫反応によって、90% 以上の高率まで破壊され

且つ膵臓からのインスリンの分泌が全くまたは実質的に無くなったことの結果として惹起されると言われる。

- 5 IDDM の上記の臨床的な発症の以前でも、膵臓内に自己免疫反応による膵島炎 (pancreatic insulitis) が発生していると報告されている。膵島炎は、自己免疫
- 10 反応に原因して、膵島の炎症部位 (pancreatic islet inflammatory lesions) において、多くの膵島 (pancreatic islets) (ランゲルハンス島) の周囲に T-リンパ球およびその他のリンパ球ならびにマクロファージを含む炎症細胞が囲集 (surrounding) し且つ膵島の内部にもそれらリンパ球およびマクロファージが浸潤 (infiltration) しているようにして存在する状態を指す。T-リンパ球および
- 15 マクロファージが浸潤している膵島内では、インスリンを産生する膵島 β 細胞が選択的に攻撃および損傷され、損傷された β 細胞はマクロファージにより捕食され消滅される。膵島炎によって、膵島炎症部位内にある膵島は、その膵島の輪郭が変形し始め、さらにその膵島内の β 細胞のすべてまたは大部分が消滅し、膵島からのインスリン分泌が止まり、遂には、膵島そのものが消滅する。
- 20 IDDM の発症の後に、IDDM の治療を成功裡に達成させるためには、出来るだけ早期に IDDM の治療を開始することが必要であり、またインスリンを産生する能力を無くした患者への外部からのインスリン補充が必要である。IDDM の原因である自己免疫反応を停止させる治療を行うことにより、IDDM を治療し、さらに外因性インスリンの補充を不要とさせることが望ましい。これらの目的のため
- 25 には、患者が十分量の内因性インスリンを自発的に産生できるための十分な数の膵島 β 細胞を未だ保有している時に、膵島炎と IDDM の進行をとめることが必要である。

- 通常は、IDDM の診断は、抗膵島細胞抗体 (islet cell antibody: ICA)、例えば抗インスリン自己抗体 (IAA) または抗 GAD (グルタミン酸脱炭酸酵素: glutamic acid decarboxylase) 抗体に対して患者が陽性かどうかを判断すること
- 25 を主体にして行われ、またこの他に患者の臨床経過 (発症の様式、ケトーシスの

有無など)の参酌や、グルカゴン負荷試験による血清 C-ペプチド反応(内因性インスリン分泌能の評価)の試験、HLA フェノタイプの試験なども参考にすることにより判定されている〔島田論文「I 型糖尿病の病態と診断ガイドライン」:Mebio 17 巻 2 号、28~38 頁(2000)に記載〕。しかし、上記した試験のすべての項目

5 を検査することでも、膵島 β 細胞の破壊を調べる試験として不十分である。

IDDM の治療にはインスリン投与療法が有効である。患者生存のためにはインスリンの毎日投与(注射)を規則的にしなければならない。外因性インスリンの投与により患者が自発的なインスリン分泌の良好なパターンを作り出すことは、血糖値の良好なコントロールをもたらすと考えられる。強化インスリン療法

10 (Continuous subcutaneous insulin infusion therapy) が積極的に従来用いられている。

しかし、即効性インスリン製剤を用いる場合でも、インスリンの作用がピークになるまで約 2 時間かかり、作用消失までに 6~8 時間が経過する。このため、インスリン療法を行っている時にも、食後 3~4 時間後に高血糖の症状を起こす

15 例がしばしば見られる。また、IDDM 患者にインスリン療法を始めた後でも、インスリン注射を怠った時に、あるいは感染症や事故、重篤な医療状態のストレスを受けた時には、ケトアシドーシスに陥ることがある。しかもインスリン療法は対症療法であり、かつ IDDM の発症が若い年齢の者に起こることから、長い年月に

20 わたり毎日、インスリンを注射することが必要となり、患者に大きい負担を与える。そこで、インスリン療法に代わりに実用できる IDDM の新しい治療法を提供することが現在の課題である。

IDDM は、前述のとおり、インスリンを分泌する膵島 β 細胞が 90%以上の高率までに自己免疫反応で選択的に破壊されたことの結果として発症する。しかし、最近、IDDM の動物モデルでは、IDDM の発症の直後には自己免疫反応に抗して

25 膵島 β 細胞の約 30%は破壊されずに残存している可能性があること、および IDDM の発症の直前までは、膵島 β 細胞の総体容積が元の容積のまま保たれてい

- る可能性があることが報告された〔嶋田ら論文；Diabetes、45 巻、1063～1067 頁（1996）参照〕。また、ヒトの場合に、食事療法によりケトーシスの改善が見られた抗 GAD 抗体陽性の糖尿病患者、ならびにケトアシドーシスを発症していた抗インスリン自己抗体陽性の糖尿病患者が抗インスリン自己抗体の消失を起し、
- 5 このことにより、インスリン依存性でない状態になったケースが報告されている〔森本らの論文；Diabetes Care、21 巻（11 号）、2037～2039 頁（1998）参照〕。

上記の嶋田らおよび森本らの論文などの報告から、ヒトでも、IDDM の発症の直前および直後には、元の膵島 β 細胞のうちのかかなりの数が自己免疫反応によって破壊されずに生き残っているものと推測できる。

- 10 他方、IDDM の早期診断が可能となるならば、そして IDDM の原因の自己免疫反応の抑制または停止を行う治療処理を IDDM の発症の前または直後に実施できれば、すなわち IDDM の早期治療を実施できるならば、膵島 β 細胞の自己免疫反応による破壊を最小限にとどめることができ、そして内因性インスリンの生成能力を膵島が確保することができると推定できる。それによって、IDDM の早期治療が達成できれば、インスリン療法から患者が解放されることが可能となる。
- 15

幸いなことに、IDDM の研究には、BB ラットおよび NOD マウスのように有用な多くの動物モデルが利用できる（Rossini et al, Ann. Rev. Immunol., 3 巻、289～320 頁（1985）参照）。動物モデルを用いて IDDM 発症メカニズムの研究や、IDDM の治療法の研究を行うことが可能である。

- 20 特に BB ラットは、生後 60～120 日で雄雌の差なく IDDM を発症し、BB ラットの IDDM はヒト IDDM と多くの点で類似していることが知られる（Like AA et al. の論文：J. Exp. Med., 164 巻 1145～1159 頁（1986）参照）。BB ラットは典型的な IDDM を発症し、その原因としては、遺伝的背景のもとに自己免疫反応により膵島炎を生じ、膵島炎の炎症部位における膵島内の β 細胞の破壊に至ることが知られ、また BB ラットの膵島炎において、膵島炎の炎症部位へ囲集および浸潤する炎症細胞として T・リンパ球、NK 細胞、マクロファージ、好中球、好
- 25

酸球等があり、そして膵島炎の炎症部位の膵島内部には最初にマクロファージが浸潤し始め、ついで T・リンパ球や NK 細胞およびマクロファージが浸潤し、これらの T・リンパ球およびマクロファージなどの炎症細胞が膵島内の β 細胞の破壊と消滅に関与していると考えられている（前掲の Like AA らの論文；およびドイツ国 Springer-Verlag 社 1988 年出版の Lefebvre ら編集「The Pathology of the Endocrine Pancreas in Diabetes」269～284 頁の Like AA らの論文、参照）。ヒト IDDM でも、膵島炎の炎症部位の膵島内に T・リンパ球およびマクロファージを含む炎症細胞が浸潤していることが知られる。

膵島内に浸潤した T・リンパ球および NK 細胞は、膵島 β 細胞を攻撃および損傷し、損傷された膵島 β 細胞は浸潤したマクロファージにより捕食され、消滅されることが知られている。結局、膵島炎の炎症部位に浸潤した各種の炎症細胞（免疫細胞）によって、炎症部位における膵島内の β 細胞は破壊される。

上述した技術的背景の下に、IDDM 発症の前に、または発症の直後に膵島の炎症部位における膵島内に浸潤しているマクロファージを選択的に障害または破壊させることができ、それによってマクロファージによる膵島 β 細胞の捕食と破壊を抑制することができるならば、またこれによって膵島 β 細胞をマクロファージから多少とも保護できるならば、ヒトの自己免疫反応による膵島炎を遅延でき且つ IDDM の発症を制御または遅延することができ、そしてその点で IDDM を治療 (therapeutic treatment) することが出来る可能性があると本発明者は今回着想した。

発明の開示

本発明の目的は、自己免疫反応で誘起された膵島炎とインスリン依存性糖尿病 (IDDM) の早期診断を可能にする手段と、膵島炎と IDDM の早期治療を可能にする手段を提供することである。また、本発明の具体的な目的は、膵島炎と IDDM の光線力学的診断法 (PDD) に有効に使用できる診断用組成物、ならびに膵島炎の IDDM の光線力学的治療法 (PDT) に有効な治療用医薬組成物を提供する

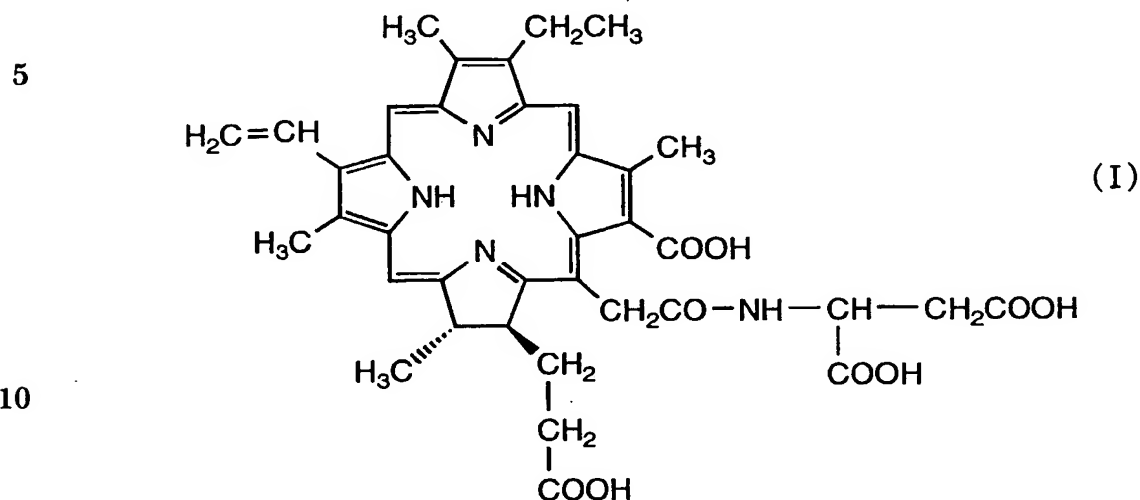
ことである。

本発明の別の目的は、膵島炎とIDDMを光線力学的診断法により早期に診断できる方法、ならびに膵島炎とIDDMを光線力学的治療法により早期に治療できる方法を提供するにある。

- 5 本発明者らは、上記の目的に沿って検討した。その結果、ある種の光感受性物質が投与されると、IDDM 罹病の動物の膵臓における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージにより特異的に取込まれるが膵島の α 細胞、 β 細胞に取込まれない性質と、特定波長の光線を吸収して活性化され、可視の蛍光を発生させる性質とを合せてもつことを今回、初めて見出した。更に、そのような性質の光感受
- 10 性物質の投与後に、該光感受性物質を取込み蓄積したマクロファージを内部に含有する膵島炎症部位に対して、特定波長の光線を照射する時には、発生した可視の蛍光を利用すると、膵島炎の炎症部位を探知することができて、膵島炎と IDDM の光線力学的な診断および治療を行うことが可能であることを本発明者は今回見出した。すなわち、IDDM 罹患動物に上記の性質をもつ光感受性物質を、あ
- 15 るいは該光感受性物質を作用成分として含有する医薬組成物を投与し、投与された上記の性質の光感受性物質が IDDM 罹患動物の膵臓における膵島炎の炎症部位に浸潤しているマクロファージにより特異的に取込まれるのに十分な時間を経過させ、そのような十分な時間の経過後に、投与された光感受性物質の光励起に適する選択された特定波長の光線を、膵島炎の炎症部位に浸潤しており且つ投与
- 20 された光感受性物質を取込み含有しているマクロファージが居る膵島炎の炎症部位に対して照射し、これによって膵島炎の炎症部位内に居るマクロファージに取込まれた当該光感受性物質から特有な蛍光を発生させると、マクロファージの蛍光映像を観察できるようになり、そして蛍光映像を示したマクロファージを含有した膵島炎の炎症部位が前記の蛍光の助けにより腹腔鏡または内視鏡で観察して
- 25 探知できることが知見された。従って、蛍光映像を示したマクロファージを含有した膵島炎の炎症部位を腹腔鏡または内視鏡で探知または観察することによって、

膵島炎の発生と IDDM の発生とを光線力学的に診断できることが本発明者により今回、知見された。

従来の PDT で光感受性物質として使用された化合物である次式 (I)



で表されるモノ-L-アスパルチルクロリン e6、あるいはこれの製薬学的に許容できる塩、または溶媒和物、例えば水和物またはエタノール和物が上記の光線力学的診断方法に光感受性物質として使用するのにすぐれて有効であることを本発明者は認めた。このモノ-L-アスパルチルクロリン e6 は、一般名「タラポルフィン(talaporfin)」(WHO Drug Information Vol.15, No.1 (2001), Recommended INN: List 45, 参照) を有する。

15

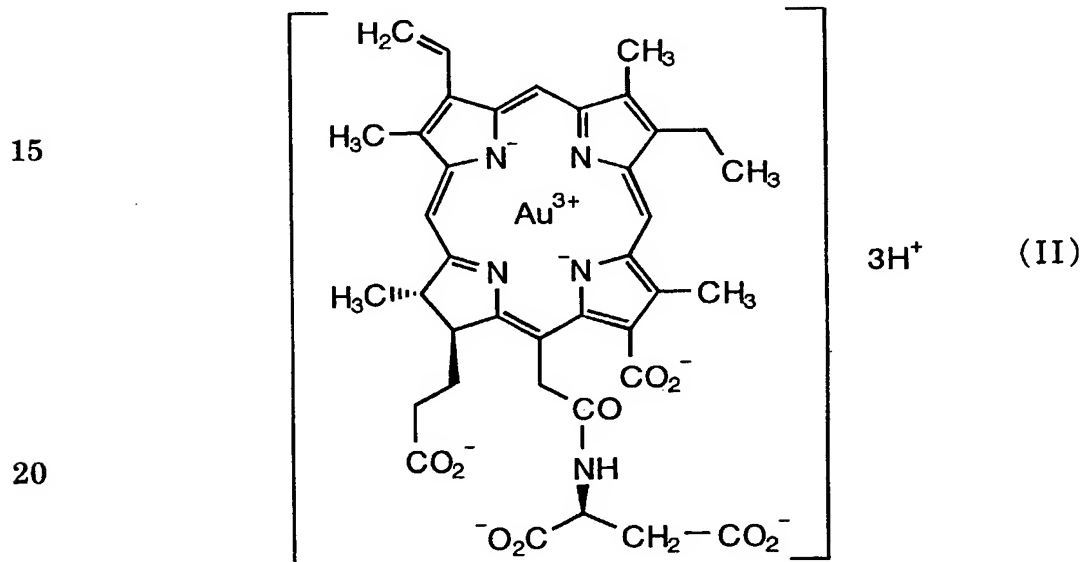
さらに、従来の PDT で一般的に利用された種々な光感受性物質、例えば既知のクロリン e6、クロリン e6 誘導体、ベンゾポルフィリン誘導体、エチオパーブリン、ルーテックス、ATX-S10、フォスカンまたはフォトフリン (例えば、特公平 6-88902 号公報、特公平 6-89000 号公報、米国特許第 4,675,338 号、米国特許第 6,162,242 号、米国特許第 5,095,030 号、米国特許第 5,756,541 号および米国再発行特許 RE37,180 号明細書参照) も、投与されると、IDDM 罹患動物の膵臓の膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれるが膵島細胞

20

25

によっては取込まれない性質をもつであることを本発明者らは認めた。

- なお、米国特許第 4,693,885 号 (Bommer ら) 明細書には、PDT に利用できる各種の感光性テトラピロール誘導体、例えばクロリン e6 のアミド誘導体が記載され、また感光性クロリン e6 誘導体、例えばモノ-L-アスパルチルクロリン e6 ナトリウム塩を哺乳動物宿主に投与し、次いで該宿主の検査すべき部所を十分な波長の光で照射し、これによって腫瘍の作用した部所に出る蛍光を観察することから成る、腫瘍の探知方法が記載され、また感光性クロリン e6 誘導体を、腫瘍担持の哺乳動物宿主に投与し、次いで該誘導体を活性化するのに十分な強度と波長をもつ光を照射し、これによって、腫瘍に対して細胞殺滅作用を働かせることから成る、腫瘍の治療方法が記載される。
- さらにまた、本発明者らの最近の研究においては、 0.153 \AA の波長の X 線の照射を受けると、該波長の X 線を吸収する性質をもつ X 線吸収性物質であるところの、次式 (II)



- で表されるタラポルフィン金錯体、あるいはこれらの製薬学的に許容できる塩または溶媒和物例えば水和物 (PCT 出願国際公開 WO 00/02882 号公報、米国特許出願 SN. 09/743,448 号および欧州特許出願公開 EP 097935 A1 明細書参照)、ならびにその他の種々な X 線吸収物質は、投与されると、IDDM 罹患動物の膵臓

の膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージにより特異的に取込まれが膵島細胞によっては取込まれない性質をもつものであることが、本発明者らにより今回、知見された。

- 特に、上記の式 (II) のタラボルフィン金錯体を IDDM 罹患動物に投与する場合
- 5 合には、この投与された式 (II) の金錯体が膵臓における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれて膵島炎の炎症部位内のマクロファージに集積することができることが本発明者らにより知見された。体外から 0.153 Å の波長の X 線を、その膵臓に対して選択的に十分な強度で照射すると、膵臓の膵島炎の炎症部位に浸潤しており且つ式 (II) の化合物を取込み含有したマクロ
- 10 ファージ内に集積した式 (II) の化合物は、該 X 線を吸収するので、膵島炎の炎症部位内で X 線吸収映像を生じ、この X 線吸収像を体外の X 線フィルムにより X 線撮影法で撮影して観察し、探知することができる。従って、式 (II) の化合物を投与し、さらに膵臓を選択的に X 線撮影法で撮影することによって、膵臓で生じた X 線吸収を観察し探知でき、従って膵臓炎を探知でき、そして膵臓の膵島炎
- 15 の炎症部位を診断できる。

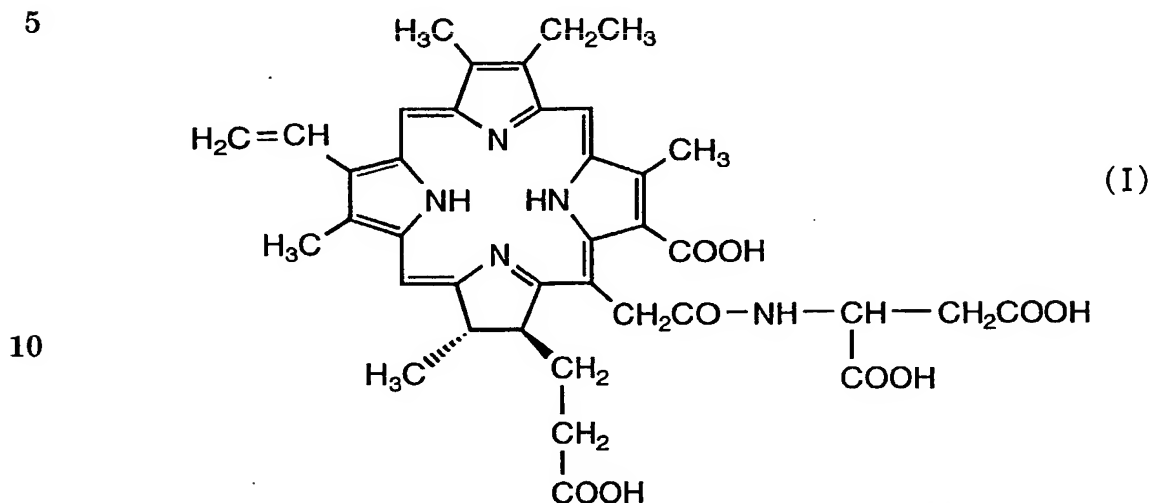
上記したように得られた本発明者らの知見に基づいて、本発明は完成されたものである。

- 従って、第 1 の本発明においては、インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島 (ランゲルハンス島) における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特
- 20 異的に取込まれる性質をもち且つ特定波長の光線を照射されると光線の吸収により活性化されて可視の蛍光を発生させる性質をもつ光感受性物質を、有効成分として含有し、しかも有効成分のための製薬学的に許容できる担体を含有することを特徴とする、インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎との診断用組成物が提供される。

- 25 第 1 の本発明による診断用組成物において、配合される光感受性物質は、クロリン e6、クロリン e6 誘導体、ベンゾボルフィリン誘導体、エチオバーブリン、

ルーテックス、ATX-S10、フォスカンまたはフォトフリンまたはこれらの製薬学的に許容できる塩であることができる。

第1の本発明による診断用組成物において、有効成分として含有される光感受性物質は次式 (I)



で表されるタラポルフィン、あるいはこれの製薬学的に許容できる塩または溶媒和物例えば水和物またはエタノール和物であることが好ましい。

- 15 第1の本発明による診断用組成物において、配合される担体は、製薬学的に許容できる固体または液体状の担体であることができ、例えばスターチ、結晶性セルロース、グルコース、水、生理食塩水、グルコース水溶液、エタノール、含水エタノールでありうる。この診断用組成物は、経口投与用の錠剤またはカプセル
- 20 の無菌の注射用溶液あるいは水性分散液の形で製剤できる。また、本組成物は、注射用の凍結乾燥製剤の形に常法により製剤できる。この診断用組成物に有効成分として配合される光感受性物質の割合は、組成物の重量に基づいて1%～5%の範囲にあるのがよい。

- 25 第1の本発明による診断用組成物は、例えば、被検者に静脈内、筋肉内または皮下内に、あるいは経腠管的に投与されるのが好ましい。第1の本発明による診断用組成物は、後記される第2の本発明によるIDDMと膵島炎の探知方法、なら

びに第3の本発明による IDDM と膵島炎の診断方法に使用して投与できる。

第2の本発明においては、インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島（ランゲルハンス島）における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージにより特異的に取込まれる性質をもち且つ特定波長の光線を照射されると光線の吸収により活性化されて可視の蛍光を発生させる性質をもつ光感受性物質、あるいは該光感受性物質を有効成分として含有する医薬組成物の有効量を、診断すべき被検者に投与し、その後、投与された該光感受性物質の光励起に適する特定波長の光線を、膵臓の少なくとも一部分に対して、十分な照射量で照射し、これによって、該光感受性物質を取込み含有したマクロファージに含まれた該光感受性物質から膵臓内で可視の蛍光を発生させ、さらに膵島炎の炎症部位内に出る可視の蛍光を観察し、これによって、膵臓内に生じた膵島炎の炎症部位を探知することから成る、インスリン依存性糖尿病と、膵島炎を探知する方法が提供される。

さらに、第3の本発明においては、インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島（ランゲルハンス島）における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもち且つ特定波長の光線を照射されると光線の吸収により活性化されて可視の蛍光を発生させる性質をもつ光感受性物質、あるいは該光感受性物質を有効成分として含有する医薬組成物の有効量を、診断すべき被検者に投与し、次に、投与された該光感受性物質が該被検者の膵臓の膵島炎の炎症部位に浸潤しているマクロファージに取込まれるのを許すのに十分な時間を経過させ、このような十分な時間の経過後に、投与された該光感受性物質の光励起に適する特定波長の光線、膵臓の少なくとも一部分に対して、あるいは膵島炎の炎症部位に浸潤しており且つ投与後の光感受性物質を取込み含有しているマクロファージが居る膵島炎の炎症部位に対して十分な照射量で照射し、これによって、該光感受性物質を含有したマクロファージに浸潤された膵島炎の炎症部位内において存在するマクロファージに含まれた該光感受性物質から可視の蛍光を発生させ、こうして膵島炎の炎症部位内のマクロファージが蛍光映像を選択的に示すように

させ、さらに蛍光映像を示したマクロファージを含有した膵島炎の炎症部位の有無を内視鏡で観察し、このような観察により、蛍光映像を示した膵島炎の炎症部位の存在を探知することによって、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎の発生と、膵島炎に原因するインスリン依存性糖尿病の発生とを診断することから成ることを

5 特徴とする、インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎を光線力学的診断法により診断する方法が提供される。

前述された第2の本発明の探知方法および第3の本発明の診断方法において、投与される光感受性物質は、前記の式(I)のタラボルフィンまたはこれの製薬学的に許容できる塩、特に四ナトリウム塩であることができ、また投与される光感

10 受性物質は、タラボルフィン・四ナトリウム塩である場合に、これを0.1 mg/kg ないし5 mg/kgの投与量で静脈内注射により投与することが好ましい。

これらの第2および第3の本発明方法において、投与される光感受性物質は、タラボルフィン・四ナトリウム塩であり、これの静脈内投与後に、波長664 nmの光を含む赤色レーザ光を、腹腔鏡によりまたは膵管に挿入された内視鏡を介し

15 て、あるいは胃腔内または十二指腸腔内に挿入された内視鏡を介して、膵臓の少なくとも一部分に対して、あるいは膵島炎の炎症部位に対して照射することが好ましい。また、膵島炎の炎症部位内のマクロファージから選択的に発生された可視の蛍光を、該炎症部位に近接させて配置した腹腔鏡、あるいは膵管に挿入された内視鏡により探知および観察することができる。

20 第4の本発明においては、インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎とを光線力学的診断法により診断するための医薬の製造における、光感受性物質としてのタラボルフィンまたはこれの製薬学的に許容できる塩の使用が包含される。

さらに、第5の本発明においては、インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島

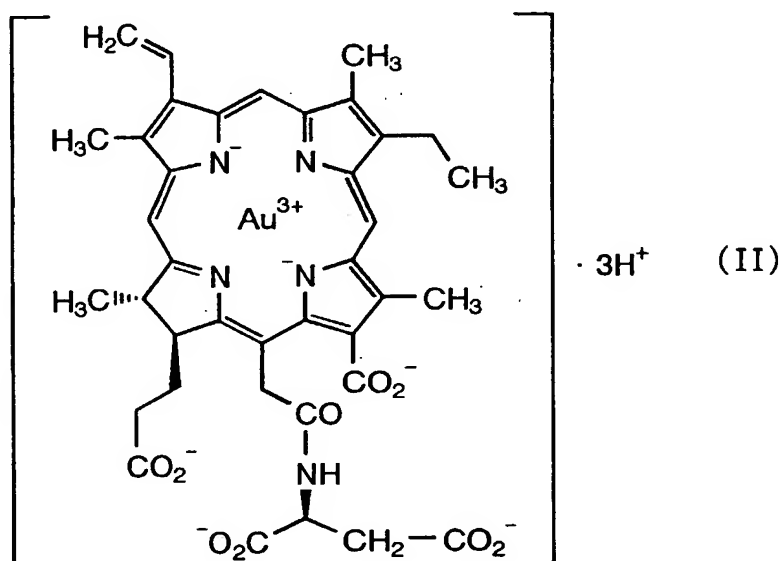
25 (ランゲルハンス島)における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもち且つX線を照射されるとX線を吸収する性質をもつ

X線吸収性物質を有効成分として含有し、しかも有効成分のための製薬学的に許容できる担体を含有することを特徴とする、インスリン依存性糖尿病と、膵島β細胞の破壊を伴う膵島炎との診断用組成物が提供される。

上記の診断用組成物ではX線吸収性物質が次式(II)

5

10



15

で表されるタラポルフィン金錯体、あるいはこれの製薬学的に許容できる塩、または溶媒和物例えば水和物またはエタノール和物であることができる。

第5の本発明による前記のX線吸収性物質を含有する診断用組成物は静脈内、筋肉内または皮下内に、あるいは、経膵管的に投与することが好ましい。

20 第5の本発明の診断用組成物において、有効成分としてのX線吸収性物質に配合される担体は、第1の本発明の診断用組成物に配合される担体と同様であることができる。また、この診断用組成物は、第1の本発明組成物と同様に製剤することができる。

25 第5の本発明による診断用組成物は、後記される第6の本発明によるIDDMと膵島炎の探知方法、ならびに第7の本発明によるIDDMと膵島炎の診断方法に利用できる。

第6の本発明においては、インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島（ランゲルハンス島）における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもち且つX線を照射されるとX線を吸収する性質をもつX線吸収性質の有効量を、診断すべき被検者に投与し、その後、膵臓を、被験者の体外に置かれたX線発生装置から放射される特定の波長のX線を含むX線ビームで選択的に照射し、さらに膵臓内で起るX線吸収をX線撮影法により観察し、これによって膵島炎の炎症部位を探知することから成る、インスリン依存性糖尿病と、膵島炎を探知する方法が提供される。

第7の本発明においては、インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島（ランゲルハンス島）における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもち且つX線を照射されるとX線を吸収する性質をもつX線吸収性物質、あるいは該X線吸収性物質を有効成分として含有する医薬組成物の有効量を、診断すべき被検者に投与し、次に、投与された該X線吸収性物質が該被検者の膵臓の膵島炎の炎症部位に浸潤しているマクロファージに取込まれるのを許すのに十分な時間を経過させ、このような十分な時間の経過後に、次いで膵臓を、被験者の体外に置かれたX線発生装置から放射される特定の波長のX線を含むX線ビームで十分な照射量で選択的に照射し、被験者の身体を通過して出たX線ビームをX線フィルムで撮影し、このX線フィルムに撮影された画像において、膵臓の膵島炎の炎症部位に浸潤して且つ投与されたX線吸収性物質を選択的に取込み含有しているマクロファージ群により示されるX線吸収映像の有無を観察し、このような観察により、X線吸収映像によって膵島炎の炎症部位の存在を探知することによって、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎の発生と、膵島炎に原因するインスリン依存性糖尿病の発生とを診断することから成ることを特徴とする、インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎を光線力学的診断法により診断する方法が提供される。

前述された第6の本発明の探知方法、ならびに第7の本発明の診断方法におい

て、投与される X 線吸収性物質が前記の式 (II) のタラボルフィン金錯体またはこれの製薬学的に許容できる塩、特に四ナトリウム塩であることができ、また投与される X 線吸収性物質は、タラボルフィン金錯体の四ナトリウム塩である場合に、これを 0.1 mg/kg ないし 5 mg/kg の投与量で静脈内注射により投与するのが

5 好ましい。

これらの第 6 および第 7 の本発明方法において、投与される X 線吸収性物質は、タラボルフィン金錯体の四ナトリウム塩である場合に、これの静脈内投与後に、波長 0.153 Å の X 線を含む X 線のビームを体外から膵臓に対して照射することが好ましい。

10 第 8 の本発明において、インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎とを光線力学的診断法により診断するための医薬の製造における、X 線吸収性物質としてのタラボルフィン金錯体またはこれの製薬学的に許容できる塩の使用を包含する。

第 1 の本発明の診断用組成物で有効成分として使用される光感受性物質、例え
15 ば上記の式 (I) の化合物を、IDDM に罹患したヒトあるいは哺乳動物に投与すると、投与された光感受性物質は、IDDM の膵臓病変部位である膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージによって特異的、選択的に取込まれる。マクロファージに取込まされた光感受性物質を光励起する波長をもつ光線で十分な照射量で照射すると、光線の吸収により活性化して可視の蛍光を発するが、光線の照射量
20 を上げると、マクロファージ中に集積した光感受性物質が光線の吸収により活性化され、活性酸素の産生によりマクロファージに対して殺細胞効果を示し、その結果、マクロファージは傷害または破壊される。特に、式 (I) の化合物の投与の場合には、波長 664nm の光を含む赤色レーザ光を照射すると、光線の吸収により活性化されて活性酸素を産生させてマクロファージに殺細胞効果を示すことが
25 できる。

また、第 5 の本発明の診断用組成物で有効成分として使用される X 線吸収性物

質、例えば上記の式 (II) の化合物は、特定波長の、例えば波長 0.153\AA の X 線を含む X 線ビームで照射されると、X 線の吸収により活性化され、電子放出作用を発揮することにより殺細胞効果を示すことができる。従って、上記の X 線ビームで照射されると、X 線吸収性物質を取込み含有したマクロファージは、傷害ま

5 たは破壊される。

従って、第 1 の本発明で有効成分として用いられた光感受性物質も、第 5 の本発明で有効成分として用いられた X 線吸収性物質も、マクロファージに取込まれた後に、殺細胞効果を発揮するのに十分な照射量で光線または X 線を照射されると、膵島炎の炎症部位に浸潤していたマクロファージを傷害または破壊することができ、このことにより膵島炎の炎症部位を治療することができ、そして膵島炎と膵島炎による IDDM とを光線力学的治療法 (PDT) によって治療できる。

従って、第 8 の本発明においては、インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島 (ランゲルハンス島) における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもち且つ特定波長の光線を照射されると光線の吸収により活性化されて可視の蛍光を発生させる性質をもつ光感受性物質を、有効成分として含有し、しかも有効成分のための製薬学的に許容できる担体を含有すること

15 り特徴とする、インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎との治療用組成物が提供される。

第 8 の本発明による治療用組成物で有効成分として用いられる光感受性物質は、クロリン e6、クロリン e6 誘導体、ベンゾポルフィリン誘導体、エチオパーブリン、ルーテックス、ATX-S10、フォスカンまたはフォトフリンであることがで

20 きる。

第 8 の本発明の治療用組成物では、有効成分として含有される光感受性物質は前記の式 (I) のタラポルフィンあるいはこれの製薬学的に許容できる塩または溶媒和物であるのが好ましく、タラポルフィン投与の場合に照射される光線は 664 nm の波長の光を含む赤色レーザ光であるのがよい。

25

第 8 の本発明による治療用組成物に配合される担体は、第 1 の本発明組成物で配合された担体と同じであることができ、また有効成分の配合割合も第 1 の本発明組成物と同様であることができる。

第 8 の本発明による治療用組成物は、例えば、インスリン依存性糖尿病をもつ患者に静脈内、筋肉内または皮下内に、あるいは経膵管的に投与でき、また後述される第 9 の本発明によるインスリン依存性糖尿病と膵島炎の光線力学的治療法に使用できる。

第 9 の本発明によると、インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島（ランゲルハンス島）における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもち且つ特定波長の光線を照射されると光線の吸収により活性化されて可視の蛍光を発生させる性質をもつ光感受性物質、あるいは該光感受性物質を有効成分として含有する医薬組成物の有効量を、治療すべき患者に投与し、次に、投与された該光感受性物質が患者の膵臓の膵島炎の炎症部位に浸潤しているマクロファージに取込まれるのを許すに十分な時間を経過させ、このような十分な時間の経過後に、投与された該光感受性物質の光励起に適する特定波長の光線を、膵臓の少くとも一部分に対して、あるいは膵島炎の炎症部位に浸潤しており且つ投与後の光感受性物質を取込み含有しているマクロファージが居る膵島炎の炎症部位に対して照射し、この光線照射の際に、膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージ中に取込まれた光感受性物質が照射された光線の吸収により活性化され、活性酸素を産生させて且つ活性酸素によりマクロファージが障害または破壊されるのを可能にさせる十分な照射量にて該光線を照射し、膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージを上記の光線照射により障害または殺滅し、このことにより、膵島 β 細胞がマクロファージの浸潤から始まる各種の炎症細胞の浸潤により破壊されるのを抑制し、従って膵島炎と、膵島炎に原因するインスリン依存性糖尿病とを抑制または治療することから成ることを特徴とする、インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎を光線力学的治療法により治療す

る方法が提供される。

- 第 9 の本発明方法で投与される光感受性物質がタラボルフィンまたはこれの製薬学的に許容できる塩、特に四ナトリウム塩であることができ、また投与される光感受性物質は、タラボルフィン・四ナトリウム塩である場合に、これを 0.1
- 5 mg/kg ないし 5 mg/kg の投与量で静脈内注射により投与するのが好ましい。投与される光感受性物質は、タラボルフィン・四ナトリウム塩である場合に、この静脈内投与後に、波長 664 nm の光を含む赤色レーザ光を、腹腔鏡によりまたは臍管に挿入された内視鏡を介して、あるいは胃腔内または十二指腸腔内に挿入された内視鏡を介して、臍臓の少くとも一部分に対して、あるいは臍島炎の炎症部位
- 10 に対して 20 ないし 200 J/cm² の照射量で照射することが好ましい。

第 10 の本発明においては、インスリン依存性糖尿病と、臍島 β 細胞の破壊を伴う臍島炎とを光線力学的治療法により治療するための医薬の製造における、光感受性物質としてのタラボルフィンまたはこれの製薬学的に許容できる塩の使用が包含される。

- 第 11 の本発明においては、インスリン依存性糖尿病の患者の臍臓の臍島（ランゲルハンス島）における臍島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもち且つ X 線を照射されると X 線の吸収により活性化されてこの活性化によりマクロファージを障害または破壊する電子放出作用を発揮する性質をもつ X 線吸収性物質を有効成分として含有し、しかも有効成分のための製
- 20 薬学的に許容できる担体を含有することを特徴とする、インスリン依存性糖尿病と、臍島 β 細胞の破壊を伴う臍島炎との治療用組成物が提供される。

本組成物において X 線吸収性物質は前記の次式(II)のタラボルフィン金錯体、あるいはこれの製薬学的に許容できる塩または溶媒和物であることができる。

- 第 12 の本発明においては、インスリン依存性糖尿病患者の臍臓の臍島（ランゲルハンス島）における臍島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもち且つ X 線を照射されると X 線の吸収により活性化されてこ
- 25

- の活性化によりマクロファージを障害または破壊する電子放出作用を発揮する性質をもつ X 線吸収性物質、あるいは該 X 線吸収性物質を有効成分として含有する医薬組成物の有効量を、治療すべき被検者に投与し、次に、投与された該 X 線吸収性物質が該被検者の膵臓の膵島炎の炎症部位に浸潤しているマクロファージに
- 5 取込まれるのを許すのに十分な時間を経過させ、このような十分な時間の経過後に、次いで膵臓を、患者の体外に置かれた X 線発生装置から放射される特定の波長の X 線を含む X 線ビームで選択的に照射し、しかもこの時に、照射される X 線の照射量は、膵島炎の炎症部位内のマクロファージに取込まれ含有された X 線吸収性物質が X 線の吸収により活性化されて該マクロファージを障害または破壊
- 10 する電子放出作用を発揮するようにさせるのに十分な X 線照射量であるように調整し、こうして前記の X 線ビームの照射により、膵臓の膵島炎の炎症部位内に浸潤したマクロファージを障害または破壊し、このことにより、膵島 β 細胞がマクロファージの浸潤から始まる各種の炎症細胞の浸潤により破壊されるのを抑制し、従って膵島炎と、膵島炎に原因するインスリン依存性糖尿病とを抑制または治療
- 15 することから成ることを特徴とする、インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎を光線力学的治療法により治療する方法が提供される。

- 第 12 の本発明方法では、投与される X 線吸収性物質が式 (II) のタラボルフィン金錯体またはこれの製薬学的に許容できる塩、特に四ナトリウム塩であるのが好ましく、また投与される X 線吸収性物質は、タラボルフィン金錯体の四ナト
- 20 リウム塩である場合には、これを 0.1 mg/kg ないし 5 mg/kg の投与量で静脈内注射により投与するのが好ましい。

- 投与される X 線吸収性物質は、タラボルフィン金錯体の四ナトリウム塩である場合に、これの静脈内投与後に、波長 0.153 Å の X 線を含む X 線のビームを体外から膵臓に対して 5 keV ないし 50 keV のエネルギーで照射することができる。
- 25 本発明のさらに別の要旨は、インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎とを光線力学的治療法により治療するための医薬の製造における、X

線吸収性物質としてのタラボルフィン金錯体またはこれの製薬学的に許容できる塩の使用を包含する。

発明の実施するための最良の形態

- 本発明による診断用組成物も、本発明による治療用組成物も、有効成分として
- 5 使用される化合物を、製薬学的に許容できる担体と混和できる。これら組成物は、例えば適当な液体担体、例えば生理食塩水、ブドウ糖溶液などの水溶液に有効成分を溶解させた溶液の形であることができる。この溶液の形の本組成物を適宜の方法により診断および治療すべき者の生体内に投与できる。本組成物はまた、適宜の分散剤により有効成分を水に分散させた水性分散液の形とすることもできる。
- 10 本組成物の投与の方法としては、血管内に直接に注射などにより投与するのが好ましいが、筋肉内または皮下投与することもできる。また、臍管内に挿入されたカテーテルにより局所への投与も可能である。
- 本発明による組成物は、製薬学的に許容できる公知の結合剤、あるいはリン酸、塩酸または水酸化ナトリウムなどの pH 調整剤、賦形剤、パラベン類などの防腐
- 15 剤、水、エタノール、グリコールなどの溶媒または分散剤、糖または塩化ナトリウムなどの等張剤の一種またはそれ以上を含むことができる。本発明による組成物は、有効成分の物質を、例えば式 (I) の化合物または式 (II) の化合物をその塩基との塩、例えばナトリウム塩の形で含むことができる。また注射用の、発熱性物質を含まない無菌凍結乾燥製剤とすることができる。
- 20 本発明において使用する光感受性物質または X 線吸収性物質は次の特性を有するものであることが好ましい。
- (a) 光線または X 線の照射によって活性化される処理を受けていない場合、および光線または X 線の照射によって活性化されるまでの間において、診断または治療に必要な投与量で投与された時の本物質が宿主に無毒であること。
- 25 (b) IDDM の膵臓の膵島炎の炎症部位に浸潤しているマクロファージに本物質が特異的に取り込まれるが膵島細胞によっては取込まれないこと。

- (c) 特定の波長の光線例えば、可視光、電磁波、X線などの光線を照射されると、本物質は活性化されること。
- (d) 特定の波長の光線を照射されたときに、本物質は、特異的であつ測定可能な可視の蛍光を発生するか、または照射されたX線を吸収することができること。
- 5 (e) 特定の波長の光線またはX線を照射されると、活性化した本物質は、膵島の周りの周辺正常部位には影響を与えることなく、膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージを選択的に損傷または死滅させること。
- (f) IDDMの診断あるいは治療の後は、本物質はヒトまたは動物の体内で容易に代謝されるか、または体外へ排泄されること。
- 10 上記のような特性のすべてを持つ物質として、前記の式 (I) タラボルフィンまたはその塩、ならびに式 (II) のタラボルフィン金錯体またはその塩をあげることができる。
- 本発明で好ましく用いられる上記の式 (I) のタラボルフィンのナトリウム塩、および式 (II) のタラボルフィン金錯体のナトリウム塩は、上記した特性(a)–(f)
- 15 を有すると共に、生理的な水素イオン濃度 (pH) を示す水に適度な溶解度で溶解できるという利点がある。また、式 (I) の化合物は、他の光感受性物質に比較すると、同一量の投与であっても、より強い強度の可視蛍光を発生できることが認められた。従って、本発明によってタラボルフィンまたはその金錯体のナトリウム塩を使用すると、該化合物は炎症病変部位の周囲の正常組織と比べると、膵島
- 20 β 細胞を含む膵島炎の炎症部位の中に高い濃度で均一に安定して分布できるのであり、そのため、より顕著なコントラストで蛍光画像あるいはX線画像を得ることが出来る。
- 特に、式 (I) のタラボルフィンまたはその塩は、波長 664nm の光を含む赤色レーザ光の照射を受けることにより励起され、可視の蛍光を発し、また基底状態
- 25 に戻る際に活性酸素を発生させ、これによりマクロファージに殺細胞効果を示すことができる。

また、特に、式 (II) のタラポルフィン金錯体またはその塩は、波長 0.153\AA の X 線を含む X 線ビームの照射を受けることにより、この波長の X 線を吸収して励起状態となり、基底状態に遷移する際に、金原子内の他の電子にエネルギーを与えて電子を放出する作用(いわゆるオージェ効果)を示す性質を有しており、

5 これによりマクロファージに殺細胞効果を示す。

本発明による診断方法または治療方法では、上記の式 (I) の化合物または式 (I) の化合物を投与する場合に、該化合物の投与量は、投与ルートや目的によって異なる。静脈からの全身投与の場合は、式 (I) または式 (II) の化合物を 0.1

10 mg/kg ないし 5 mg/kg 、更に好ましくは 0.2mg/kg ないし 2mg/kg の投与量で投

局所投与の場合、IDDM 膵臓の膵島炎の炎症部位の内部に蛍光画像あるいは X 線吸収画像が十分なコントラストで観察されるのを可能にするような化合物を、適量の投与量で投与するのがよい。このためには、例えば生理食塩水に $0.1\sim 1$

15 mg/ml の濃度で式 (I) または式 (II) の化合物を溶解した溶液の数 ml を経膵管的に注入することによって投与する方法が適当である。

上記の式 (I) の化合物および式 (II) の化合物は、本発明での診断および治療に用いられる投与量で投与された時は明らかに無毒である。例えば式 (I) の化合物は、 20mg/kg までの投与量で投与しても、実験動物に顕著な毒性所見が認められなかった。

20 その他、本発明において用いられる光感受性物質として、ベンゾポルフィリン誘導体 (ベルテポルフィン)、エチオパーブリン (パーリチン)、ルーテックス、ATX-S10、フォスカン (テモポルフィン)、フォトフリンなどが適当である。

これら光感受性物質は、遊離体として、あるいはそれらの製薬学的に許容できる塩及びそれらの溶媒和物として使用することができる。ベルソポルフィリン誘導

25 体は、 $0.1\sim 0.5\text{mg/kg}$ の投与量で投与されて波長 690nm のレーザ光を照射される。エチオパーブリンは、 $0.2\sim 1\text{ mg/kg}$ の投与量で投与され波長 665nm のレー

ザ光で照射される。ルーテックスは、1～3 mg/kg の投与量で波長 730nm 前後のレーザ光が照射され、また ATX-S10、フォスカンは、0.1～0.5mg/kg の投与量で投与され波長 652nm のレーザ光で照射される。フォトフリンの場合は 1～3 mg/kg の投与量で投与され波長 630nm のレーザ光が照射される。

- 5 光感受性物質、例えば上記の式 (I) の化合物を投与する場合に、その投与後、式 (I) の化合物は IDDM の病変部位、すなわちマクロファージが浸潤した膵島炎の炎症部位に群がるマクロファージによって特異的かつ選択的に取込まれるので、該化合物は、前記の炎症部位に集積する。そこで投与から適宜な時間の経過後、例えば静脈間内投与の場合には、投与から数分から 48 時間、好ましくは数
- 10 分から 24 時間の時間の経過した時には、投与された式 (I) の化合物が膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージによって特異的に取込まれるのに十分な時間が経過している。この時から後の時点において、膵島炎の炎症部位内に、またはこれに近い血管内に経皮経管的に挿入された光ファイバーを介して、あるいは腹腔鏡を介してあるいは膵管に挿入された内視鏡を介して該炎症部位に対して、あ
- 15 るいは該炎症部位を含む膵臓部分に対して特定波長の光線、好ましくはレーザ光を照射する。胃腔内または十二指腸腔内に挿入された内視鏡を介してレーザ光の照射をすることも可能である。照射される光線は式 (I) の化合物から可視の蛍光を発生させてその蛍光画像を観察できるようにさせる程度の照射量が必要である。通常、式 (I) の化合物の場合には、波長 664nm の光を含む赤色レーザ光を 20
- 20 ～200J/cm² の照射量で照射するのがよい。

- また、X 線吸収性物質、例えば式 (II) の化合物を投与した場合には、照射される X 線は、体内を通過して出た X 線ビームを X 線フィルムまたはその他の X 線受像装置で X 線吸収画像を観察できるようにさせる程度の照射量で体外から膵臓に選択的に向けて照射することが必要である。式 (II) の化合物を投与した
- 25 場合には波長 0.153Å の X 線を含む X 線ビームを 5 keV～50keV のエネルギーで照射するのがよい。

膵島炎の炎症部位への光線の照射に内視鏡的逆行性胆管膵管造影法（ERCP：Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography）を用いることができる。この時には、その ERCP 装置を用いてレーザ光の照射を行う。光線の照射をされた膵島炎の炎症部位の中には選択的に可視の蛍光が発生し、この蛍光は、挿入されたファイバースコープを通して肉眼により直接に、もしくは CRT スクリーン
5 スコープ上に映し出して観察される。

膵島炎の炎症部位をレーザ光で照射する場合には、適当な光感受性物質を投与後、レーザ光を、膵島炎の炎症部位に近く挿入された石英ファイバーの先端から膵島炎の炎症部位に照射することができる。

10 また、膵臓は、胃下部の幽門部ならびに十二指腸に密着して存在するので、レーザ光照射用の光ファイバーを装着した内視鏡を、胃腔内あるいは十二指腸腔内に挿入して、ここから、膵臓に向けてレーザ照射することも可能である。

一方、式（II）のタラポルフィン金錯体を投与した場合には、前述のとおり波長 0.153 \AA の X 線を含む X 線ビームを照射する。波長 0.153 \AA の X 線を含む X 線
15 ビームは既知の X 線発生装置を利用して得ることができる。しかし、単一 X 線を用いる場合は、播磨科学公園都市にある大型放射光設備 SPring-8 や、つくば市にある高エネルギー加速器研究機構などの放射光施設を利用することができる。

X 線吸収性物質、例えば式（II）のタラポルフィン金錯体を投与した後に、投与された物質、例えば式（II）の化合物が炎症部位における浸潤マクロファージに取
20 込まれるのには、投与後の数分から 48 時間、好ましくは数分から 24 時間の時間を要する。このような十分な時間が経過した後に、膵島炎の炎症部位を含む膵臓またはその一部に選択的に X 線ビームを照射する。X 線ビームは通常、体外側から照射する。膵臓を通り、体内を貫通して出た X 線は、X 線フィルムで撮影して X 線映像を作成し、炎症部位における X 線吸収を観察できる。撮影された X 線吸
25 収画像により IDDM と膵島炎を探知または診断することが可能である。また、X 線照射量を上げると、励起された X 線吸収性物質は、X 線照射の作用により、ま

た式 (II) の化合物の投与の場合には電子放出作用 (オージェ効果) により、X 線吸収性物質を取込み含む浸潤マクロファージが損傷または破壊される。これによって膵島 β 細胞が保護され、IDDM と膵島炎の治療が可能となる。

- 本発明によって光感受性物質または X 線吸収性物質を利用する IDDM と膵島
- 5 炎の治療においては、膵島炎の炎症部位またはこれの附近にファイバーカテーテルを挿入してレーザー光で照射する方法と、体外側から X 線ビーム照射する方法との二種類の方法が本発明者らにより考案された。膵島炎の炎症部位へまたはその近くへのファイバーカテーテル挿入を行う方法では、炎症部位内の膵島 β 細胞に直接にレーザー光を照射して、投与された光感受性物質から出る特有の蛍光を観察
- 10 することが可能であり、これにより、膵島炎の炎症部位を的確に探知して把握することができ、そして、膵島炎の直接的治療を的確かつ局所的に行うことができる。一方、X 線照射を行う方法では、体外側から X 線を照射して、膵臓内に生じた X 線吸収を X 線撮影法により観察し、膵島炎の炎症部位を探知して把握することができるのであり、これによって膵島炎の直接的かつ非侵襲的に的確かつ局所
- 15 的な治療を行うことができる。

添付図面の簡単な説明

- 第 1 図は、試験例 3 で、BB ラットの IDDM 発症後に、タラボルフイン・四ナトリウム塩を投与し且つレーザー光の照射を行った光線力学的治療を受けた治療群の生存率曲線が全く無処理のコントロール群の生存率曲線に比較して明らかに延長したことを示すグラフである。
- 20

第 2 図は、試験例 5 で BB ラットの IDDM 発症後に、タラボルフイン・四ナトリウム塩を投与し且つレーザー光の照射を行った光線力学的治療を受けた治療群の生存率曲線が薬剤投与を受けたがレーザー光の照射を受けなかった比較のコントロール群の生存率曲線に比べて明らかに改善されたことを示すグラフである。

- 25 本発明を以下の実施例および試験例により説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

試験例 1

形態学および生化学的にヒト IDDM に類似した IDDM の病態を示す IDDM を自発的に発症する BB/W ラットを供試動物として用いた。生後 60 日齢より、BB/W ラットの尿糖検査と血糖値の測定を、グルテストセンサー（三和化学社製）で連日、行った。尿糖が陽性となり且つ異常に高い血糖値を示すことにより IDDM 発症が確認された BB/W ラットに、発症の 1 日目に、5 mg/kg の投与量で式 (I) のタラボルフィン・四ナトリウム塩を静脈より投与した。投与から 1 時間後、エーテル麻酔下に開腹し、膵を摘出した。摘出膵はドライアイスアセトンにて凍結後、切断して厚さ 5 μ m の凍結膵切片を作成した。得られた凍結膵切片に 664nm の半導体レーザー発振器（松下産機社製）から 664nm のレーザー光を照射した。664nm の波長をカットするノッチフィルターを取付けた蛍光顕微鏡（ツアイス社製）にて凍結膵切片中のタラボルフィンの発する赤色の蛍光像を観察した。また凍結膵切片を、ラットマクロファージ特異抗体（BMA 社製）で免疫組織化学的方法により染色した。

- 15 その結果、供試の膵切片の膵島の中には、マクロファージ特異抗体に陽性反応を示して選択的に染色されたマクロファージが浸潤したことが認められ、BB/W ラットで IDDM 発症の直後の時点で、マクロファージの膵島への浸潤があったことが確認された。

- 20 また、先に観察した膵切片中のタラボルフィンの発した蛍光の画像を示す場所と、抗体染色されたマクロファージの染色像を示す場所とが互いに一致していることが認められた。このことから、タラボルフィンが膵島の膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージにより特異的に取込まれてマクロファージ内に蓄積できたことが推定された。

- 25 タラボルフィンから出た蛍光の観察には、上記 664nm の半導体レーザー光を照射する方法を行う他、波長 405nm の紫外線を照射し、600nm 以下の波長をカットするカットフィルターを用いて 672nm の蛍光を観察する方法も行った。この

場合にも同様の観察結果を得ることができた。

試験例 2

- 試験例 1 と同様に、尿糖が陽性となり且つ異常に高い血糖値を示すことにより IDDM 発症が確認された BB/W ラットに、5 mg/kg の投与量で式 (II) のタラボルフィン金錯体ナトリウム塩を尾静脈より投与した。投与から 1 時間後、エーテル麻酔下に開腹し、膵を摘出した。摘出膵を、グルタルアル処理で固定した後に電子顕微鏡用に再固定して合成樹脂内に抱埋した。その後、膵の超薄切片を作成し、電子顕微鏡下に透過状態で観察された供試の膵切片中で金原子の粒子を観測できた。その結果、タラボルフィン金錯体が膵島の膵島炎の炎症部位内に浸潤しているマクロファージに特異的に取り込まれていることが確認された。

これによって、タラボルフィン金錯体も、タラボルフィンと同様、IDDM の発症の直後の時期に膵島の炎症部位に浸潤したマクロファージにより特異的に取り込まれてマクロファージ内に蓄積することが確認された。

試験例 3

- BB/W ラット (1 群 16 匹) を用い、生後 60 日齢より BB/W ラットの尿糖検査と血糖測定を連日行い、IDDM 発症の時期を確認する。尿糖が陽性となったことにより IDDM 発症が確認された BB/W ラットに、5 mg/kg のタラボルフィン・四ナトリウム塩を尾静脈より投与した。投与から 24 時間後の時点で、664nm のレーザ光を 50J/cm² の照射量でラットの背部の皮膚に対して、背部近くに在る膵臓内の膵島とその周辺部を目標に経皮的に照射した。これによって IDDM の光線力学的治療を 1 回行った。その後の 32 日間飼育し、各日における BB/W ラットの生存した匹数を計算し、ラットの生存率を算出した。

ラットの生存率 (%) は次の計算式によって算出した。

$$\text{生存率 (\%)} = \frac{\text{測定日におけるラットの生存数}}{\text{供試ラットの全数}} \times 100$$

- ラットの IDDM 発症日から経過した日数と、各測定日におけるラット生存率と

を、上記の光線力学的治療を受けた治療群 (n=16) および無処理 (薬剤投与なし、レーザ光照射なし) のコントロール群 (n=17) について次の第1表に示す。

第1表

IDDM 発症日 からの日数	生存率(%)	
	光線力学的治療群	コントロール群(無処理)
5	100	100
	100	88.2
	100	82.4
	100	82.4
	100	76.5
	100	70.6
10	100	64.7
	93.8	47.1
	81.3	41.1
	75	41.1
	62.5	29.4
	62.5	23.5
15	56.3	23.5
	50	23.5
	43.8	17.6
	43.8	17.6
	43.8	11.8
	43.8	11.8
20	37.5	5.9
	37.5	0
	37.5	0
	37.5	0
	18.8	0
	18.8	0
25	6.3	0

生存率 (%) と IDDM 発症日からの日数との関係をプロットして示す生存率曲線を、添付図面の第 1 図に示す。

その結果、光線力学的治療群の生存率曲線は、全く無処理のコントロール群 (1 群 17 匹) の生存率曲線と比較すると、明らかに延長していることを認めた。光
5 線力学的治療群では、IDDM の発症日、すなわちタラボルフィンの投与開始日から 6 日後のラットの生存率は 100% であり、かつ 32 日後にも生存している 1 匹のラットが確認された。一方、コントロール群では、投与開始日から 6 日後のラットの生存率は約 70% であり、22 日後にはすべてのラットが死亡した。これらの結果は第 1 図の生存率曲線から明らかである。

10 タラボルフィンの投与とレーザ光照射よりなる光線力学的治療により、膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージが死滅されたこと、およびその結果として、膵島炎の進行が抑制され且つ IDDM が治療されたので、治療群ラットの生存日数が延長されることが明確に示された。

血糖値の測定試験も行ったが、光線力学的治療群では、コントロール群に比べ、
15 僅かであるが血糖値が低く推移したことが認められ、インスリン産生の消失も遅延した傾向が見られた。

BB/W ラットに投与されて IDDM の光線力学的治療の有効性を示したタラボルフィン・四ナトリウム塩の投与量 5mg/kg は、ヒトとラットの血漿中薬剤濃度の推移傾向の比較から見ると、ヒトではタラボルフィン・四ナトリウム塩の 0.5
20 mg/kg~1.0mg/kg の投与量に相当する。このことから、ヒトの IDDM と膵島炎の治療には 0.5mg/kg~2.0mg/kg の投与量でタラボルフィン・四ナトリウム塩を静注するのが有効であると推量される。

試験例 4

試験例 3 と同様に尿糖が陽性となり且つ異常に高い血糖値を示すことにより I
25 DDM の発症が確認された BB/W ラットに 5mg/kg のタラボルフィン金錯体ナトリウム塩を尾静脈より投与した。投与から 24 時間後、タラボルフィン金錯体の

金原子の K 殻電子に特異的に吸収される波長 0.153\AA をもつ単一 X 線を、ラットの背部の体外側より膵臓の膵島とその周辺部位を目標に照射 (SPring-8 放射光施設、照射のエネルギー値は 25KeV) した。体内を通過した X 線は、X 線フィルム (Fuji IX25) によって撮影して X 線吸収画像を得て、これを観察したところ、膵臓の膵島の一部領域にタラボルフィン金錯体が蓄積していることが探知された。

また、タラボルフィン金錯体を投与し且つ X 線照射することからなる上記の光線力学的治療を受けた治療群のラットの生存率を、コントロール群 (無処理) と比較して評価した。その結果、試験例 3 と同様、光線力学的治療群はコントロール群と比較すると明らかに延長された生存率曲線を示した。

BB/W ラットで上記の IDDM の治療の有効性を示したタラボルフィン金錯体の投与量 5mg/kg は、ヒトとラットの血漿中薬剤濃度の推移傾向の比較から見ると、ヒトでは、タラボルフィン金錯体のおよそ $0.5\text{mg/kg}\sim 1.0\text{mg/kg}$ の投与量に相当する。

15 試験例 5

試験例 3 で光線力学的治療群の生存率曲線が無処理のコントロール群の生存率曲線に比べて延長する傾向があることを認めた。より厳密な比較を行うため、B/W ラットの同じ両親から産まれた同腹子を 2 群に分け、光線力学的治療群と対照のコントロール群 (薬剤投与のみ行う群) に均等に割り振った。

すなわち、BB/W ラットを用い、生後 60 日齢より連日にわたりラットの尿糖検査と血糖測定を行い、IDDM 発症時期を確認する。血糖値が陽性 (200mg/dL 以上) となって IDDM 発症が確認された BB/W ラットを、同腹子が均等になるよう 2 群に割り付け、その一群を光線力学的治療群 ($n=14$) として扱い且つ第 2 群を、比較として、薬剤投与のみ (光レーザー照射なし) のコントロール群 ($n=10$) として扱った。

IDDM の発症日に、治療群およびコントロール群にそれぞれ、 5mg/kg の投与

量でタラボルフィン・四ナトリウム塩を尾静脈より投与した。光線力学的治療群では、投与 12 時間後、664nm のレーザ光を $50\text{J}/\text{cm}^2$ の強さで腹部皮膚表面に当て、レーザ光を膵臓の膵島とその周辺部位を目標に経皮的に照射した。

コントロール群では、レーザ光照射を行わなかった。IDDM 発症日から 72 日
5 間にわたり供試ラットを飼育した。

IDDM の発症日、すなわちタラボルフィンの投与日から各日に、治療群とコントロール群の生存するラットの匹数を計測し、また生存率 (%) を推定した。生存率 (%) と IDDM の発症日からの経過日数との関係を次の第 2 表に示す。なお、生存率 (%) の推定に当ってはカプラン・マイヤー(Kaplan-Meier)法が採用され
10 たものである。

15

20

25

第2表

IDDM 発症日 からの日数	生存率(%)	
	光線力学的治療群	コントロール群(無処理)
5	1	100
	4	100
	6	90
	8	90
	10	90
10	11	71.4
	14	70
	15	50
	16	40
	18	30
15	20	30
	21	20
	23	20
	24	20
	30	20
20	42	20
	43	10
	45	10
	46	0
	50	0
	58	0
	59	0
	70	0
	72	0

25 さらに、第2表の結果をプロットする生存率曲線を添付図面の第2図に示す。
第2図に示された生存率曲線について、光線力学的治療群とコントロール群との

群間比較を Log-Rank 検査で行ったところ、P 値は 0.0345 であり、有意水準 5 % で有意差が認められた。

72 日間の飼育の終了後に、光線力学的治療群の生存したラットを麻酔下に病理解剖し、膵及び膵ランゲルハンス島について病理学的所見の観察を次のように行った。すなわち市販のインスリン測定キット（和光純薬）を用いる抗インスリン抗体での染色を行ない、このことによって、生存ラットの膵ランゲルハンス島は染色でき、この染色できたことにより、ランゲルハンス島ではインスリンの産生があることが確認できた。

これら試験により、タラボルフィンの投与による光線力学的治療により、膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージが死滅されたこと、またその結果として、インスリン産生の β 細胞が生き残り、従って膵島炎の進行が抑制され、膵島 β 細胞が完全には破壊されなかったこと、そして IDDM の進行が抑制または遅延された点で IDDM が治療できたので、光線力学的治療群のラットの寿命が延長できたことが明らかに示された。

15 実施例 1

100mg のタラボルフィン・四ナトリウム塩を 4 ml の注射用蒸留水に溶かし、その溶液に pH 調節剤として塩酸または水酸化ナトリウムを適当量加えて pH7.4 に調整した。得られた溶液の全量をバイアル瓶に入れて、常法で凍結乾燥して凍結乾燥製剤を得た。この製剤に使用時に 4 ml の生理食塩水を加えると、タラボルフィン・四ナトリウム塩の濃度が 25mg/ml である注射用溶液を作ることができる。

実施例 2

200mg のタラボルフィン・四ナトリウム塩を、最終濃度が 20mg/ml になるように生理食塩水中に溶解した。この溶液を無菌処理して得られる注射剤は静脈内投与および筋肉内投与に適するものであった。

産業上の利用可能性

- 以上に説明されたとおり、本発明によると、膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもつ光感受性物質またはX線吸収性物質を有効成分として含み且つインスリン依存性糖尿病（IDDM）と膵島炎の光線力学的診断法および光線力学的治療法に有用である医薬組成物が提供される。膵島
- 5 炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれて蓄積する性質をもつ光感受性物質またはX線吸収性物質の投与と、その次後のレーザ光照射またはX線照射とを行うことにより、膵臓の膵島炎の炎症部位に生じた蛍光またはX線吸収を観測できる。さらに、レーザ光またはX線の照射量を上げると、マクロファージ中の光感受性物質またはX線吸収性物質は活性化されて細胞殺滅作用を発
- 10 揮し、それにより、浸潤マクロファージを、選択的に破壊または損傷できるので、膵島 β 細胞の破壊と消失を防止または遅延でき、従って膵島炎とIDDMの進行を抑制することが可能になる。これにより本発明はIDDMと膵島炎の診断または治療を可能にするので本発明は有用である。

15

20

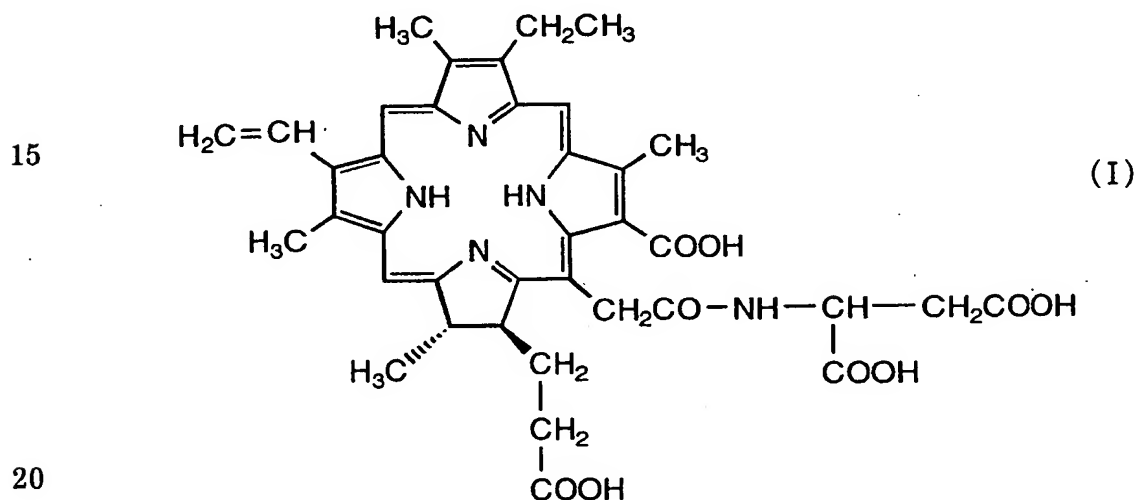
25

請求の範囲

1. インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島（ランゲルハンス島）における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもち且つ特定波長の光線を照射されると光線の吸収により活性化されて可視の蛍光を発生させる性質をもつ光感受性物質を、有効成分として含有し、しかも有効成分のための製薬学的に許容できる担体を含むことを特徴とする、インスリン依存性糖尿病と、膵島β細胞の破壊を伴う膵島炎との診断用組成物。

2. 光感受性物質が、クロリンe6、クロリンe6誘導体、ベンゾポルフィリン誘導体、エチオパープリン、ルーテックス、ATX-S10、フォスカンまたは
10 フォトフリン、またはこれらの製薬学的に許容できる塩である、請求の範囲1に記載の組成物。

3. 光感受性物質が次式 (I)



で表されるタラボルフィン、あるいはこれの製薬学的に許容できる塩または溶媒和物である、請求の範囲 1 に記載の組成物。

4. インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島（ランゲルハンス島）に
25 おける膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージにより特異的に取込まれる性
質をもち且つ特定波長の光線を照射されると光線の吸収により活性化されて可視

の蛍光を発生させる性質をもつ光感受性物質、あるいは該光感受性物質を有効成分として含有する医薬組成物の有効量を、診断すべき被検者に投与し、その後、投与された該光感受性物質の光励起に適する特定波長の光線を、膵臓の少なくとも一部分に対して、十分な照射量で照射し、これによって、該光感受性物質を取込み含有したマクロファージに含まれた該光感受性物質から膵臓内で可視の蛍光を発生させ、さらに膵島炎の炎症部位内で出る可視の蛍光を観察し、これによって、膵臓内で生じた膵島炎の炎症部位を探知することから成る、インスリン依存性糖尿病と、膵島炎を探知する方法。

5. インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島（ランゲルハンス島）における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージにより特異的に取込まれる性質をもち且つ特定波長の光線を照射されると光線の吸収により活性化されて可視の蛍光を発生させる性質をもつ光感受性物質、あるいは該光感受性物質を有効成分として含有する医薬組成物の有効量を、診断すべき被検者に投与し、次に、投与された該光感受性物質が該被検者の膵臓の膵島炎の炎症部位に浸潤しているマクロファージに取込まれるのを許すのに十分な時間を経過させ、このような十分な時間の経過後に、投与された該光感受性物質の光励起に適する特定波長の光線を、膵臓の少なくとも一部分に対して、あるいは膵島炎の炎症部位に浸潤しており且つ投与後の光感受性物質を取込み含有しているマクロファージが居る膵島炎の炎症部位に対して十分な照射量で照射し、これによって、該光感受性物質を含有したマクロファージに浸潤された膵島炎の炎症部位内において存在するマクロファージに含まれた該光感受性物質から可視蛍光を発生させ、こうして膵島炎の炎症部位内のマクロファージが蛍光映像を選択的に示すようにさせ、さらに蛍光映像を示したマクロファージを含有した膵島炎の炎症部位の有無を内視鏡で観察し、このような観察により、蛍光映像を示した膵島炎の炎症部位の存在を探知することによって、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎の発生と、膵島炎に原因するインスリン依存性糖尿病の発生とを診断することから成ることを特徴とする、インスリ

ン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎を光線力学的診断法により診断する方法。

6. 投与される光感受性物質が請求の範囲3に示された式(I)のタラボルフィンまたはこれの製薬学的に許容できる塩、特に四ナトリウム塩である、請求の範囲4または5に記載の方法。

7. 投与される光感受性物質は、タラボルフィン・四ナトリウム塩であり、これを0.1 mg/kgないし5 mg/kgの投与量で静脈内注射により投与する、請求の範囲4または5に記載の方法。

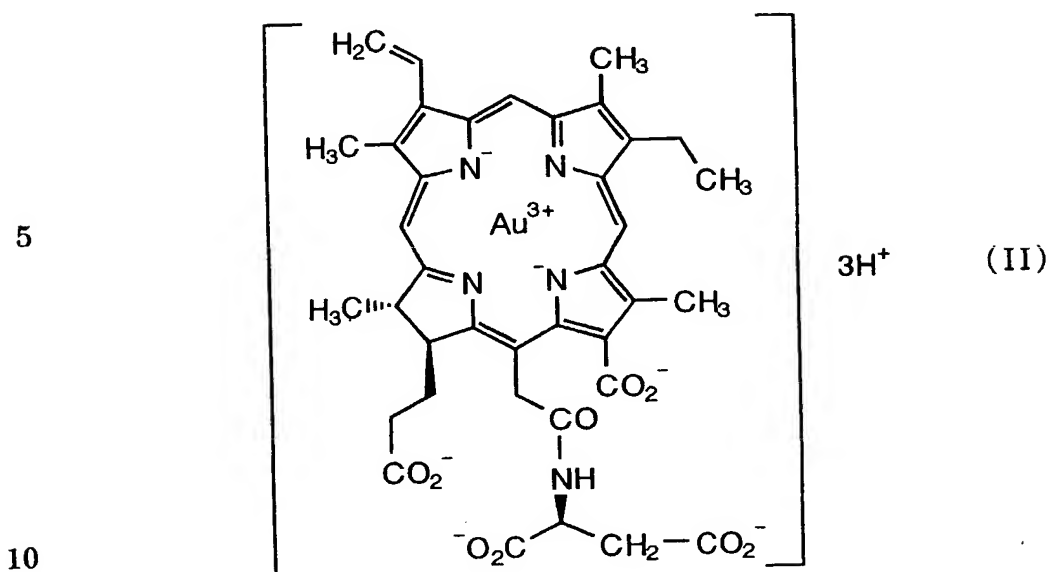
8. 投与される光感受性物質は、タラボルフィン・四ナトリウム塩であり、この静脈内投与後に、波長664 nmの光を含む赤色レーザ光を、腹腔鏡によりまたは膵管に挿入された内視鏡を介して、あるいは胃腔内または十二指腸腔内に挿入された内視鏡を介して、膵臓の少なくとも一部分に対して、あるいは膵島炎の炎症部位に対して照射する、請求の範囲4または5に記載の方法。

9. 膵島炎の炎症部位内のマクロファージから選択的に発生された可視の蛍光を、該炎症部位に近接させて配置した腹腔鏡、あるいは膵管に挿入された内視鏡により探知する、請求の範囲4または5に記載の方法。

10. インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎とを光線力学的診断法により診断するための医薬の製造における、光感受性物質としてのタラボルフィンまたはこれの製薬学的に許容できる塩の使用。

11. インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島（ランゲルハンス島）における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもち且つX線を照射されるとX線を吸収する性質をもつX線吸収性物質を有効成分として含有し、しかも有効成分のための製薬学的に許容できる担体を含有することを特徴とする、インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎との診断用組成物。

12. X線吸収性物質が次式 (II)



で表されるタラポルフィン金錯体、あるいはこれの製薬学的に許容できる塩または溶媒和物である、請求の範囲 11 に記載の組成物。

13. インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島（ランゲルハンス島）における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもち且つX線を照射されるとX線を吸収する性質をもつX線吸収性物質の有効量を、
 15 診断すべき被験者に投与し、その後、膵臓を、被験者の体外に置かれたX線発生装置から放射される特定の波長のX線を含むX線ビームで選択的に照射し、さらに膵臓内で起るX線吸収をX線撮影法により観察し、これによって、膵島炎の
 20 炎症部位を探知することから成る、インスリン依存性糖尿病と、膵島炎を探知する方法。

14. インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島（ランゲルハンス島）における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもち且つX線を照射されるとX線を吸収する性質をもつX線吸収性物質、あるいは
 25 は該X線吸収性物質を有効成分として含有する医薬組成物の有効量を、診断すべき被験者に投与し、次に、投与された該X線吸収性物質が該被験者の膵臓の膵島

- 炎の炎症部位に浸潤しているマクロファージに取込まれるのを許すのに十分な時間を経過させ、このような十分な時間の経過後に、次いで膵臓を、被験者の体外に置かれたX線発生装置から放射される特定の波長のX線を含むX線ビームで十分な照射量で選択的に照射し、被験者の身体を通過して出たX線ビームをX線フィルムで撮影し、このX線フィルムに撮影された画像において、膵臓の膵島炎の炎症部位に浸潤して且つ投与されたX線吸収性物質を選択的に取込み含有しているマクロファージ群により示されるX線吸収映像の有無を観察し、このような観察により、X線吸収映像によって膵島炎の炎症部位の存在を探知することによって、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎の発生と、膵島炎に原因するインスリン依存性糖尿病の発生とを診断することから成ることを特徴とする、インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎を光線力学的診断法により診断する方法。

- 15 15. 投与されるX線吸収性物質が請求の範囲12に示された式(II)のタラボルフィン金錯体またはこれの製薬学的に許容できる塩、特に四ナトリウム塩である、請求の範囲13または14に記載の診断方法。

16. 投与されるX線吸収性物質は、タラボルフィン金錯体の四ナトリウム塩であり、これを0.1 mg/kgないし5 mg/kgの投与量で静脈内注射により投与する、請求の範囲13または14に記載の方法。

- 20 17. 投与されるX線吸収性物質は、タラボルフィン金錯体の四ナトリウム塩であり、これの静脈内投与後に、波長0.153 ÅのX線を含むX線のビームを体外から膵臓に対して照射する、請求の範囲13または14に記載の方法。

18. インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎とを光線力学的診断法により診断するための医薬の製造における、X線吸収性物質としてのタラボルフィン金錯体またはこれの製薬学的に許容できる塩の使用。

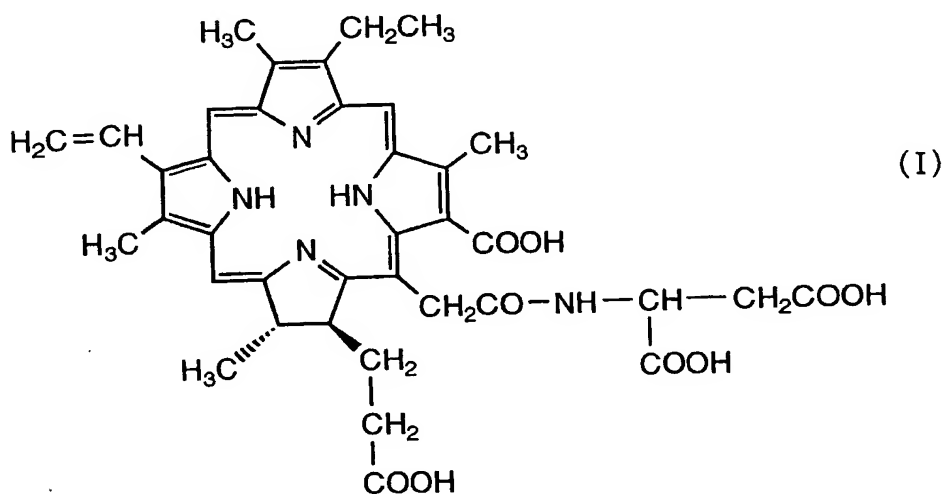
- 25 19. インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島(ランゲルハンス島)における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質を

もち且つ特定波長の光線を照射されると光線の吸収により活性化されて可視の蛍光を発生させる性質をもつ光感受性物質を、有効成分として含有し、しかも有効成分のための製薬学的に許容できる担体を含有することを特徴とする、インスリン依存性糖尿病と、膵島β細胞の破壊を伴う膵島炎との治療用組成物。

- 5 20. 光感受性物質が、クロリンe6、クロリンe6誘導体、ベンゾボルフィリン誘導体、エチオパーブリン、ルーテックス、ATX-S10、フォスカンまたはフォトフリン、またはこれらの製薬学的に許容できる塩である、請求の範囲19に記載の組成物。

21. 光感受性物質が次式 (I)

10



15

で表されるタラポルフィン、あるいはこれの製薬学的に許容できる塩または溶媒

- 20 和物である、請求の範囲19に記載の組成物。

22. インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島（ランゲルハンス島）における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもち且つ特定波長の光線を照射されると光線の吸収により活性化されて可視の蛍光を発生させる性質をもつ光感受性物質、あるいは該光感受性物質を有効成分として含有する医薬組成物の有効量を、治療すべき患者に投与し、次に、投与された該光感受性物質が患者の膵臓の膵島炎の炎症部位に浸潤しているマクロファージ
- 25

- ジに取込まれるのを許すに十分な時間を経過させ、このような十分な時間の経過後に、投与された該光感受性物質の光励起に適する特定波長の光線を、膵臓の少くとも一部分に対して、あるいは膵島炎の炎症部位に浸潤しており且つ投与後の光感受性物質を取込み含有しているマクロファージが居る膵島炎の炎症部位に対して照射し、この光線照射の際に、膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージ中に取込まれた光感受性物質が照射された光線の吸収により活性化され、活性酸素を産生させて且つ活性酸素によりマクロファージが障害または破壊されるのを可能にさせる十分な照射量にて該光線を照射し、膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージを上記の光線照射により障害または殺滅し、このことにより、膵島β細胞がマクロファージの浸潤から始まる各種の炎症細胞の浸潤により破壊されるのを抑制し、従って膵島炎と、膵島炎に原因するインスリン依存性糖尿病とを抑制または治療することから成ることを特徴とする、インスリン依存性糖尿病と、膵島β細胞の破壊を伴う膵島炎を光線力学的治療法により治療する方法。

23. 投与される光感受性物質がタラボルフィンまたはこれの製薬学的に許容できる塩、特に四ナトリウム塩である、請求の範囲22に記載の治療方法。

24. 投与される光感受性物質は、タラボルフィン・四ナトリウム塩であり、これを0.1 mg/kgないし5 mg/kgの投与量で静脈内注射により投与する、請求の範囲22に記載の治療方法。

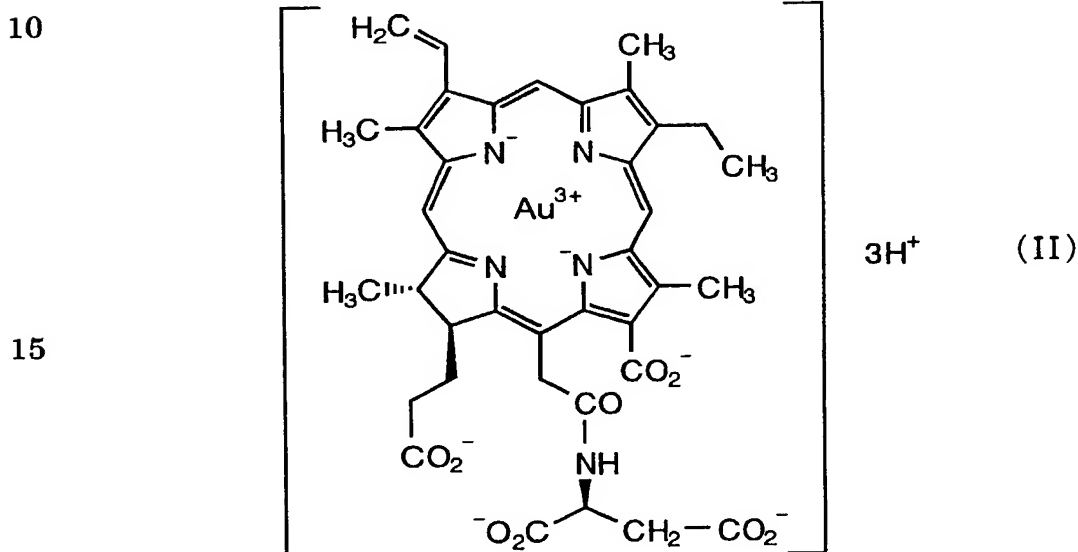
25. 投与される光感受性物質は、タラボルフィン・四ナトリウム塩であり、これの静脈内投与後に、波長664 nmの光を含む赤色レーザ光を、腹腔鏡によりまたは膵管に挿入された内視鏡を介して、あるいは胃腔内または十二指腸腔内に挿入された内視鏡を介して、膵臓の少くとも一部分に対して、あるいは膵島炎の炎症部位に対して20ないし200 J/cm²の照射量で照射する、請求の範囲22に記載の治療方法。

26. インスリン依存性糖尿病と、膵島β細胞の破壊を伴う膵島炎とを光線力学的治療法により治療するための医薬の製造における、光感受性物質として

のタラポルフィンまたはこれの製薬学的に許容できる塩の使用。

27. インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島（ランゲルハンス島）における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもち且つX線を照射されるとX線の吸収により活性化されてこの活性化によりマクロファージを障害または破壊する電子放出作用を発揮する性質をもつX線吸収性物質を有効成分として含有し、しかも有効成分のための製薬学的に許容できる担体を含有することを特徴とする、インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎との治療用組成物。

28. X線吸収性物質が次式 (II)



20 で表されるタラポルフィン金錯体、あるいはこれの製薬学的に許容できる塩または溶媒和物である、請求の範囲27に記載の組成物。

29. インスリン依存性糖尿病患者の膵臓の膵島（ランゲルハンス島）における膵島炎の炎症部位に浸潤したマクロファージに特異的に取込まれる性質をもち且つX線を照射されるとX線の吸収により活性化されてこの活性化によりマクロファージを障害または破壊する電子放出作用を発揮する性質をもつX線吸収性物質、あるいは該X線吸収性物質を有効成分として含有する医薬組成物の有効

25

- 量を、治療すべき被検者に投与し、次に、投与された該X線吸収性物質が該被検者の膵臓の膵島炎の炎症部位に浸潤しているマクロファージに取込まれるのを許すのに十分な時間を経過させ、このような十分な時間の経過後に、次いで膵臓を、患者の体外に置かれたX線発生装置から放射される特定の波長のX線を含むX線
- 5 ビームで選択的に照射し、しかもこの時に、照射されるX線の照射量は、膵島炎の炎症部位内のマクロファージに取込まれ含有されたX線吸収性物質がX線の吸収により活性化されて該マクロファージを障害または破壊する電子放出作用を発揮するようにさせるのに十分なX線照射量であるように調整し、こうして前記のX線ビームの照射により、膵臓の膵島炎の炎症部位内に浸潤したマクロファージ
- 10 を障害または破壊し、このことにより、膵島 β 細胞がマクロファージの浸潤から始まる各種の炎症細胞の浸潤により破壊されるのを抑制し、従って膵島炎と、膵島炎に原因するインスリン依存性糖尿病とを抑制または治療することから成ることを特徴とする、インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎を光線力学的治療法により治療する方法。
- 15 30. 投与されるX線吸収性物質が請求の範囲28に示された式(II)のタラボルフィン金錯体またはこれの製薬学的に許容できる塩、特に四ナトリウム塩である、請求の範囲29に記載の治療方法。
31. 投与されるX線吸収性物質は、タラボルフィン金錯体の四ナトリウム塩であり、これを0.1 mg/kgないし5 mg/kgの投与量で静脈内注射により投与す
- 20 る、請求の範囲29に記載の治療方法。
32. 投与されるX線吸収性物質は、タラボルフィン金錯体の四ナトリウム塩であり、これの静脈内投与後に、波長0.153 ÅのX線を含むX線のビームを体外から膵臓に対して5 keVないし50 keVのエネルギーで照射する、請求の範囲29に記載の治療方法。
- 25 33. インスリン依存性糖尿病と、膵島 β 細胞の破壊を伴う膵島炎とを光線力学的治療法により治療するための医薬の製造における、X線吸収性物質とし

てのタラポルフィン金錯体またはこれの製薬学的に許容できる塩の使用。

5

10

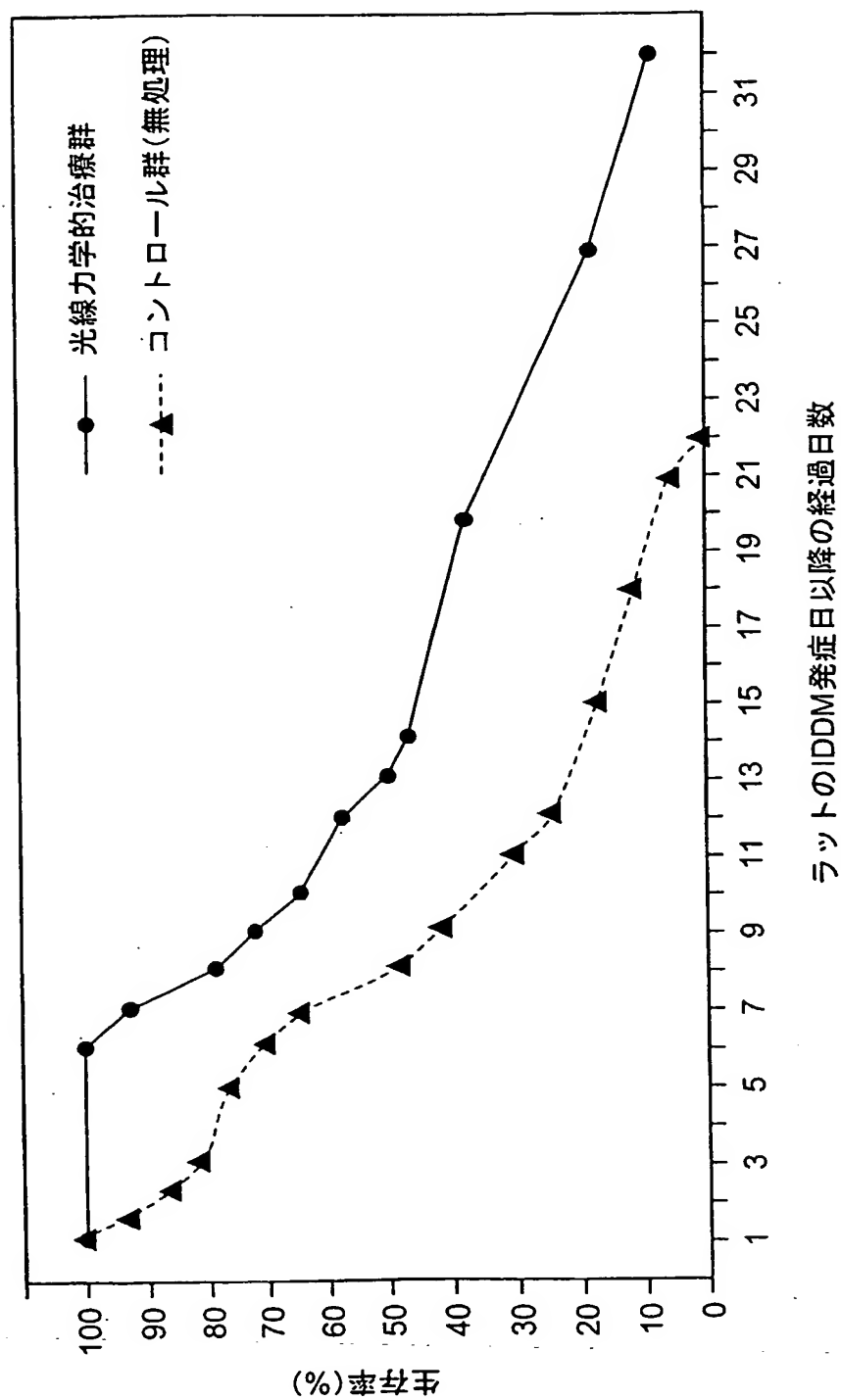
15

20

25

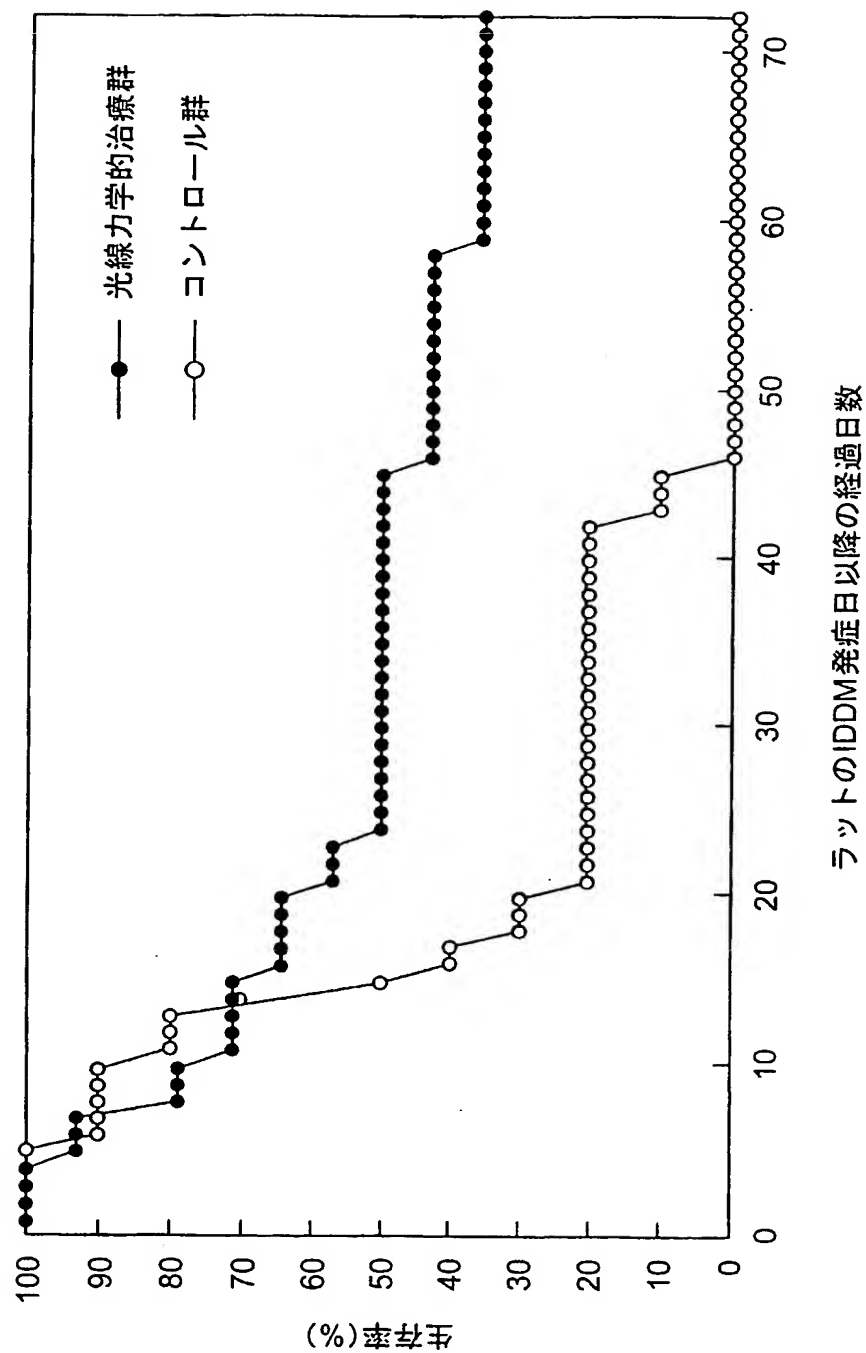
1 / 2

第1図



2 / 2

第2図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06510

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K41/00, 31/409, 31/555, 49/00, 49/04, A61P1/18, 3/10,
43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K41/00, 31/409, 31/555, 49/00, 49/04, A61P1/18, 3/10,
43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/053138 A2 (SHANAHAN- PRENDERGAST, Elisabeth), 02 January, 2002 (02.01.02), Full text; particularly, Claims 28, 31 (Family: none)	19-21, 26-28, 33
X Y	WO 00/01414 A1 (Pharmacyclics Inc.), 13 January, 2000 (13.01.00), Full text & AU 9948608 A & NO 200100044 A & EP 1094840 A1 & KR 2001079498 A & JP 2002-519390 A	1, 11, 19, 27 2, 3, 10, 12, 18, 20, 21, 26, 28, 33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 September, 2002 (03.09.02)

Date of mailing of the international search report
17 September, 2002 (17.09.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06510

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 168831 B1 (Nippon Petrochemicals Co., Ltd., Japan), 18 September, 1991 (18.09.91), Full text & US 4675338 A & US 4693885 A & DK 167769 B1 & NO 169291 B & AU 592058 B2 & CA 1264740 A1 & JP 62-005986 A2	2,3,10,12, 18,20,21,26, 28,33

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06510

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4-9, 13-17, 22-25, 29-32
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 4 to 9, 13 to 17, 22 to 25 and 29 to 32 pertain to methods for treatment of human body by therapy or to methods for diagnosis of human body and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions (continued to extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06510

Continuation of Box No. I-1 of continuation of first sheet (1)

of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 41/00, 31/409, 31/555, 49/00, 49/04,
A61P 1/18, 3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 41/00, 31/409, 31/555, 49/00, 49/04,
A61P 1/18, 3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 02/053138 A2 (SHANAHAN-PRENDERGAST, Elisabeth) 2002. 01. 02, 全文、特に、請求の範囲28及び31 (ファミリーなし)	19-21, 26-28, 33
X	WO 00/01414 A1 (PHARMACYCLICS INC.) 2000. 01. 13, 全文	1, 11, 19, 27
Y	&AU 9948608 A &NO 200100044 A &EP 1094840 A1 &KR 2001079498 A &JP 2002-519390 A	2, 3, 10, 12, 18, 20, 21, 26, 28, 33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 09. 02

国際調査報告の発送日

17.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子



4C

9261

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 168831 B1 (Nippon Petrochemicals Co., Ltd., Japan) 1991. 09. 18, 全文 &US 4675338 A &US 4693885 A &DK 167769 B1 &NO 169291 B &AU 592058 B2 &CA 1264740 A1 &JP 62-005986 A2	2, 3, 10, 12, 18, 20, 21, 26, 28, 33

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4-9, 13-17, 22-25, 29-32 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 4-9, 13-17, 22-25, 29-32 は、治療による人体の処置方法、あるいは、人体の診断方法に関するものに関するものであって、PCT 第 17 条(2)(a)(i)及び PCT 規則 39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

non-unitary invention

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)